



TITLE:

APRT部分欠損症に合併した1歳女児両側腎結石症の治療経験

AUTHOR(S):

仲西, 昌太郎; 齊藤, 亮一; 水野, 桂; 松岡, 崇志; 北, 悠希; 浅井, 聖史; 田岡, 利宜也; 宗田, 武; 井上, 幸治; 寺井, 章人

CITATION:

仲西, 昌太郎 ...[et al]. APRT部分欠損症に合併した1歳女児両側腎結石症の治療経験. 泌尿器科紀要 2011, 57(10): 551-554

ISSUE DATE:

2011-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/149264>

RIGHT:

許諾条件により本文は2012-11-01に公開

APRT 部分欠損症に合併した 1 歳女児両側腎結石症の治療経験

仲西昌太郎, 齊藤 亮一*, 水野 桂, 松岡 崇志
北 悠希, 浅井 聖史, 田岡利宜也, 宗田 武
井上 幸治, 寺井 章人
倉敷中央病院泌尿器科

A CASE OF BILATERAL RENAL CALCULI IN A 1-YEAR-OLD FEMALE WITH ADENINE PHOSPHORIBOSYL TRANSFERASE PARTIAL DEFICIENCY

Shotaro NAKANISHI, Ryoichi SAITO, Kei MIZUNO, Takashi MATSUOKA,
Yuki KITA, Seiji ASAI, Rikiya TAOKA, Takeshi SODA,
Koji INOUE and Akito TERAJ

The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

We report a case of bilateral renal calculi in a 1-year-old female with adenine phosphoribosyl transferase (APRT) partial deficiency. She initially visited another institution with high fever as the major complaint. Computed tomography revealed a bilateral renal stone and left hydro nephrosis. In the urine, there were 2, 8-dihydroxyadenine (DHA) crystals. An analysis of the APRT gene revealed the APRT deficiency and the genotype to be APRT*J/APRT*Q0. We performed extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) under general anesthesia, and as dissolution therapy we administered Meylon through the nephrostomy and citric acid orally. The stone disappeared from her kidney. The analysis of the stone fragments revealed 2,8-dihydroxyadenine (DHA) urolithiasis.

(Hinyokika Kiyo 57 : 551-554, 2011)

Key words : Pediatric urolithiasis, Therapy

緒 言

小児尿路結石症は本邦では全尿路結石症の約 1 % と稀な疾患であるが^{1,2)}, 先天性代謝疾患や尿路奇形などの基礎疾患を有することが多いため注意が必要である。また小児では成人症例以上に腎機能温存が重要であり, 必要最小限の治療を短期間に行うことが肝要とされる。今回われわれは adenine-phosphoribosyltransferase (APRT) 部分欠損症に合併した 1 歳女児両側腎結石症を経験したので報告する。

症 例

患者 : 1 歳 4 カ月, 女児
既往歴 : 特記事項なし
家族歴 : 結石の既往なし
現病歴 : 41°C の発熱にて近医小児科入院, 採血で WBC 33,700, CRP 22.47 と炎症反応高値, また膿尿も認めたため有熱性尿路感染症の診断で cefotaxime +

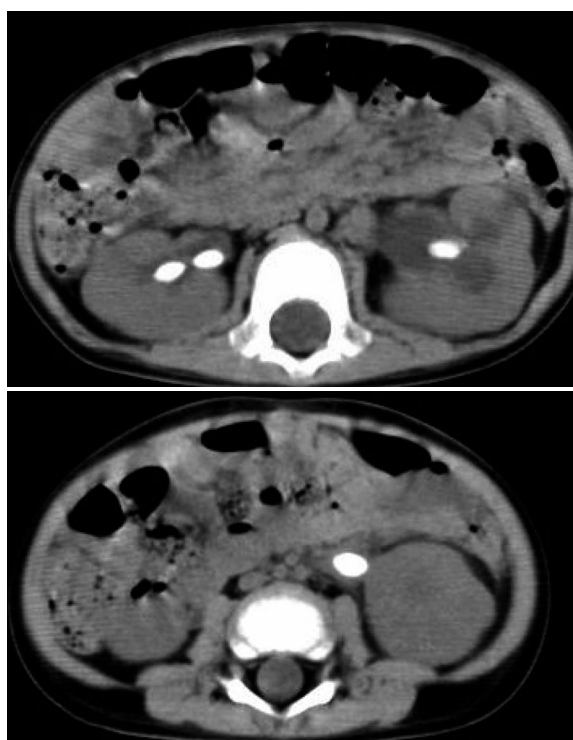


Fig. 1. Computed tomography shows bilateral renal calculi and left hydronephrosis.

* 現 : 京都大学大学院医学研究科外科系器官外科学講座泌尿器科学分野



Fig. 2. 2,8-dihydroxyadenine (DHA) crystal (Sternheimer).

sulbactam/ampicillin の投与が開始された。CT にて両側腎結石、左水腎症を認めた (Fig. 1)。KUB で結石は描出されず、X線陰性結石と考えられた。入院16日目から抗生剤を meropenem + clarithromycin に変更し治療を継続した。

近医で施行された尿沈渣では、黄褐色・円形・車軸状の 2,8-dihydroxyadenine (DHA) 結晶 (Fig. 2) を認めたことから、APRT 欠損症による 2,8-DHA 結石を疑い、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに APRT 遺伝子検査を依頼した。APRT 遺伝子型は APRT*J/APRT*Q0 であり、APRT 部分欠損症 (タイプ II) と診断した。入院36日目に結石治療目的に当科入院となった。

入院時検査所見：採血) WBC 12,100, CRP 4.99, BUN 13, Cre 0.45, Na 140, K 4.6, Cl 103, Ca 10.4

尿検査) UPH 6.5, U蛋白 (-), U糖 (-), RBC 1~4/HPF, WBC 20~29/HPF

画像所見) CT 検査にて右腎結石 (R2, 10×8 mm, 3 個), 左腎結石 (R2 および R3, 25×12 mm, 2 個), 左水腎症を認めた。

治療経過：当科入院 6 日目に全身麻酔下に小児用 6 fr pig-tail catheter を用いて左腎瘻を造設した。溶解療法に用いる目的で左尿管にステント留置を試みたが結石嵌頓のため断念した。入院 9 日目、全身麻酔下に左腎結石に対して ESWL (1 回目) を施行した。結石破碎機器は Wolf 社 New Piezolith 2500 で、破碎強度は本機種における low intensity mode (約20%の強度) でレベル 5 を上限とし、衝撃波数は4,000とした。焦点の位置あわせは超音波ガイド下に行い、適宜腎瘻造影を併用した。

溶解療法は、1 日 1 回腎瘻から炭酸水素ナトリウム 0.168 g (メイロン 2 ml) を注入することと、クエン酸 0.5 g/日の内服で実施した。入院23日目、全身麻酔下に左腎結石に対して 2 回目の ESWL を施行した。強度は low intensity mode でレベル 7 を上限とし、衝撃波数は4,000とした。入院27日目、全身麻酔下に腎



Fig. 3. 2,8-dihydroxyadenine (DHA) stones.

瘻を拡張し 12 fr 腎盂バルーンを留置した。以後オムツ内に順調に排石を認め (Fig. 3), 入院44日目に左腎瘻を抜去した。CT 上左腎結石は残石少量で左水腎は認めなかった。右腎盂内には析出物が認められた。入院51日目、全身麻酔下に ESWL (左 3 回目, 右 1 回目) 施行。破碎強度は low intensity mode でレベル 6 を上限とし、衝撃波数は左腎結石に2,000, 右腎結石に3,000とした。右腎結石は50発程度で破碎効果を認め、クエン酸内服による溶解効果が示唆された。破碎効果は良好で腹部超音波検査上両側とも完全排石した。入院58日目に退院となった。

結石分析は 2,8-DHA が95%以上であった。その後維持療法として尿アルカリ化のためクエン酸内服, 2,8-DHA 生合成阻害のためアロプリノール 3 mg/kg/日内服, 食事療法 (アデニン制限食) を行っている。治療後 5 年経過し、右腎に 5 mm 大の結石を認めているが増大傾向ないため経過観察中である。

考 察

小児尿路結石症は本邦では全尿路結石症の 1 % と比較的稀とされる^{1,2)}。成人症例との相違点として以下の 2 点が挙げられる。

1 つは小児尿路結石症には先天性代謝異常症、尿路奇形などの基礎疾患合併が多いことである³⁾。

原因遺伝子が明らかである尿路結石症には、APRT 欠損症や xanthine oxidase 欠損症、Dent 病、原発性高尿酸血症、遠位型腎尿管アシドーシス、シスチン尿症などが挙げられる。

本症例の基礎疾患は APRT 部分欠損症であった。本疾患は1974年に Cartier らによって報告された尿路結石・腎不全を引き起こす遺伝性疾患で⁴⁾、のちに特に日本人に多い疾患であることが明らかにされた⁵⁾。この疾患は常染色体劣性の遺伝形式に従い遺伝するた

Table 1.

遺伝子型	尿路結石発症の可能性	酵素活性 (%)
APRT*Q0/APRT*Q0	+	0 (完全欠損)
APRT*1/APRT*Q0	-	25
APRT*J/APRT*J	+	25 (部分欠損)
APRT*1/APRT*J	-	25-100
APRT*1/APRT*1	-	100
APRT*J/APRT*Q0	+	0-25 (部分欠損)

め, 2 個の対立遺伝子の両方に異常があるときのみ (ホモ接合体) 発症し, 日本人の発症率は 3 ~ 4 万人に 1 人と言われている⁵⁻⁷⁾.

APRT はアデニンをアデニル酸に変換する代謝酵素であるが, 変異遺伝子の存在により酵素活性が低下するとアデニンが蓄積する. 蓄積したアデニンは xanthine oxidase により 2,8-DHA に変換されるため, 結果的に 2,8-DHA が多量に産生される. 2,8-DHA は生体内では溶解度が低く, 尿中で析出しやすい. APRT を code する正常遺伝子は APRT*1 であるが, 異常遺伝子として APRT*Q0, APRT*J がある. Table 1 のように 6 通りの組み合わせがあり, それぞれに APRT 酵素活性が異なる. 本症例の遺伝子型は APRT*J/APRT*Q0 であった.

小児尿路結石症と成人症例のもう 1 つの相違点は結石治療に際しての腎機能や肺障害予防の重要性であろう. 小児結石の治療法としては成人例と同様に体外衝撃波や経尿道的尿管鏡手術, 経皮的腎結石破碎術などが挙げられる. Durkee らは, 腎結石に対して 2 cm 以下では体外衝撃波結石破碎術が第一選択として挙げている. Lottmann らの報告では, 体外衝撃波前後で DMSA シンチの評価では腎皮質の新たな瘢痕形成は認めなかったとしている⁸⁾. 本症例においては, 結石の成分が推定されていたこともあり, 溶解療法も併用出来ると考えていたため ESWL 治療を選択した. 腎盂切石術の適応も検討したが, 先天性の尿路奇形を認めないということもあり本症例では施行しなかった.

肺・腎保護の観点からは極力低出力衝撃波で治療を行うことが必要である⁹⁾. 一般に小児の結石は低出力でも碎石容易であることが多い. また被爆量を抑えるため, 結石の位置あわせは超音波で行うのが良いと考えられる. 当科では成人 ESWL の際には衝撃波発生装置のカップリング面に脱気水を満たし, 体がしっかり浸かるようにしているが, 今回は肺保護のためカップリング面に超音波検査用のジェルを小さな円柱状に盛り, その上に患児の腰部が位置するようにして肺保護を行った. その他の肺保護の方法としては肺野をタオル, ガーゼ, または薄い発泡スチロールなどの空気層で保護する方法がある¹⁰⁾.

再発予防に関してはアロプリノール内服, 食事療法, 飲水指導が挙げられている^{11,12)}. アロプリノールは xanthine oxidase 阻害剤で 2,8-DHA 生合成を抑制する. アロプリノールの投与量は出来る限り低用量が良いとされており, 尿中 2,8-DHA 結晶の出現を抑制することを目的とする. 本症例での投与量は 3 mg/kg/day とした. 食事療法についてはアデニン制限食とする. 飲水量に関しては特に決まった基準はないが, 本症例は 1 歳児で自発的な水分摂取量増加が望めないため自発性, 理解力の発達を待つこととした. 2,8-DHA は pH 8 以上と pH 5 以下では比較的溶解度が高いが, pH 5~7 では溶解度が低い. 一般に尿アルカリ化による結石溶解療法は不可能とされているが, 本症例では右腎結石が易碎石性であったことと右腎結石の碎石前 CT で右腎盂内に析出物を認めていることから, ある程度の溶解効果はあったものと考えている. 少なくとも尿アルカリ化は結晶形成阻止に関しては有用であると考えてよい. 本症例ではナトリウム負荷を考慮しつつクエン酸内服を行っている.

結 語

APRT 部分欠損症に合併した小児両側腎結石症に対して ESWL と溶解療法の併用を経験したので報告した. 衝撃波の通過部位をしぼることで安全に結石を破碎しえた. 先天性代謝異常症のため今後とも厳重な経過観察が必要と考えられた.

文 献

- 岡本圭生, 岡田裕作, 大石賢二, ほか: 最近の 22 年間の小児尿路結石症についての臨床的検討. 泌尿紀要 **35**: 1881-1886, 1989
- 片山孔一, 梅川 徹, 石川泰章, ほか: 小児尿路結石 32 症の臨床的検討. 日泌尿会誌 **81**: 1379-1383, 1990
- 村松康男, 片山 章, 赤司俊二, ほか: 小児尿路結石症の臨床的検討. 埼玉医会誌 **23**: 994-997, 1988
- Cartier P, Hamet M and Hamburger J: Une nouvelle maladie metabolique: le deficit complete en adenine phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadenine. CR Acad Sci **279**: 883-886, 1974
- Fujimori S, Akaoka I, Sakamoto K, et al.: Common characteristics of mutant adenine phosphoribosyltransferase from four separate Japanese families with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis associated with partial enzyme deficiencies. Hum Genet **71**: 171-176, 1985
- Hidaka Y, Palella TD, O'Toole TE, et al.: Human adenine phosphoribosyltransferase: Identification of allelic mutation at the molecular level as a cause of complete deficiency of the enzyme. J Clin Invest **80**: 1409-1415, 1987
- Mimori A, Hidaka Y, Wu VC, et al.: A mutant allele

- common to the type I adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Japanese subjects. *Am J Hum Genet* **48**: 103-107, 1991
- 8) Lottmann HB, Archambaud F, Hellal B, et al.: 99m Technetium-dimercapto-succinic acid renal scan in the evaluation of potential long-term renal parenchymal damage associated with extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol* **159**: 521-524, 1998
- 9) Kramolowsky EV, Willoughby BL and Loening SA: Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol* **137**: 939-941, 1987
- 10) 橋本英昭, 渡邊雄一, 光畑直喜: 小児尿路結石症に対する体外衝撃波破碎術の経験. *泌尿器外科* **7**: 717-719, 1994
- 11) 芝 政宏, 志水清紀, 高寺博史: 2, 8-Dihydroxyadenine (DHA) 結石症の1例. *泌尿紀要* **49**: 497-499, 2003
- 12) 高尾智也, 河崎正裕: Adenine phosphoribosyltransferase 欠損症による小児 2, 8-dihydroxyadenine 結石の1例. *日小外学誌* **46**: 880-883, 2010

(Received on March 14, 2011)
(Accepted on June 27, 2011)